

# **PHENYLENEDIAMINE DERIVATIVE, RADICAL SCAVENGER, AGENT FOR SUPPRESSING CEREBRAL INFARCTION AND AGENT FOR SUPPRESSING CEREBRAL EDEMA**

**Publication number:** JP9157236 (A)

**Publication date:** 1997-06-17

**Inventor(s):** NISHINO CHIKAO; ADACHI KENTARO; MIYAZAWA KAZUYUKI; INADA RYUHEI; OTAKE TATSUYA +

**Applicant(s):** SHISEIDO CO LTD +

**Classification:**

- international: A61K31/165; A61K31/167; A61P1/04; A61P11/00; A61P25/28; A61P43/00; A61P9/08; A61P9/10; C07C235/56; A61K31/165; A61K31/167; A61P1/00; A61P11/00; A61P25/00; A61P43/00; A61P9/00; C07C235/00; (IPC1-7): A61K31/165; C07C235/56

- European: A61K31/167; C07C235/56

**Application number:** JP19950344947 19951205

**Priority number(s):** JP19950344947 19951205; US19960097414 19960616

**Also published as:**

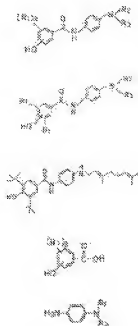
 JP3299100 (B2)

 US6071968 (A)

## **Abstract of JP 9157236 (A)**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new phenylenediamine derivative having excellent radical scavenging action and useful as an agent for suppressing cerebral infarction and cerebral edema.

**SOLUTION:** The objective phenylenediamine derivative or its salt is expressed by formula I (R1 is a lower alkyl; R2 and R3 are each H, a 1-10C alkyl, a 1-10C alkenyl or benzyl), e.g. the compound of formula III. The compound of the formula I can be produced e.g. by reacting a carboxylic acid of formula IV with an amine of formula V. In the case of using the phenylenediamine derivative of formula I or formula II and its salt as an active component of a radical scavenger, the group R1 is especially preferably t-butyl group. The phenylenediamine derivative can be used as an agent for the treatment of cerebral nerve diseases generally in the form of peroral drug or injection.; It is also possible to administer the agent by parenteral means such as suppository. The daily administration dose of the compound for adult is usually about 0.01-200mg/kg, especially 0.1-10mg/kg in one to several divided doses



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-157236

(43) 公開日 平成9年(1997)6月17日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 C 25/56		9547-4H	C 0 7 C 235/56	
A 6 1 K 31/165	A A M		A 6 1 K 31/165	A A M
	A B S			A B S
	A B X			A B X
	A C D			A C D

審査請求 未請求 請求項の数12 P D (全11頁) 最終頁に続く

(31) 出願番号	特願平7-344947	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成7年(1995)12月5日	(72) 発明者	西野 龍生 神奈川県横浜市金沢区基盤2-12-1 株式会社資生堂第二リサーチセンター内
		(72) 発明者	安達 康太郎 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内
		(72) 発明者	宮沢 和之 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内
		(74) 代理人	弁理士 岩橋 祐司 最終頁に続く

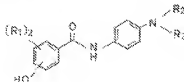
(54) 【発明の名称】 フェニレンジアミン誘導体及びラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 優れたラジカルスカベンジャー作用を有し、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤として有効な化合物を提供する。

【解決手段】 化1で示されるフェニレンジアミン誘導体又はその塩を主成分とする。

【化1】



(化1)中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子、炭素原子数1〜10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。

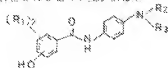
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を含む

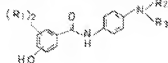
4 成分とすることを特徴とするラジカルスカベンジャー。  
【化1】



...一般式(1)

【化1中】 R1は低級アルキル基であり、R2、R3は水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。

【請求項2】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR1が1-methyl基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

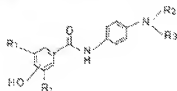


...一般式(1)

【化2中】 R1は低級アルキル基であり、R2及びR3は炭素原子数1～10のアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。

【請求項4】 請求項3記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化3で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

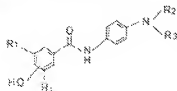
【化3】



【化3中】 R1、R2、R3は前記化2と同一である。

【請求項5】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化4で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【化4】



【化4中】 R1は低級アルキル基であり、R2及びR3は炭素原子数1～10のアルキル基を意味する。

【請求項6】 請求項5記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR1がメチル基であるフェ

※一。

10 【請求項3】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化2で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【化2】

フェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【請求項7】 請求項3～6の何れかに記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR1が1-methyl基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【請求項8】 請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とする脳保護剤。

30

【請求項9】 請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とする脳神経痛剤。

【請求項10】 前記化2で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

【請求項11】 前記化3で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

【請求項12】 請求項1又は11に記載の化合物において、R1が1-methyl基であることを特徴とするフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はフェニレンジアミン誘導体、特に生体内におけるラジカルスカベンジャーとして有効な誘導体に関する。

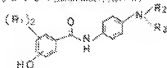
【0002】

【従来の技術】 近年、活性酸素やフリーラジカルの生成に及ぼす影響が注目されるようになった。活性酸素やフリーラジカルは種々の疾患を利用して生体組織を傷つけ、さらに体内で発生し、そして消滅されるものである。これ

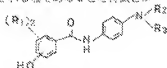
らば、一般には生体防御の一環として生体にとって有利な方向に作用する。しかし、その一方で生体のランカニに対する防御能を上回る程の生産をみた場合には、これらが生体の臓や組織を構成する生体内成分を攻撃しまたまたる病変の形成や増悪を引き起こすことになる。現時点で活性酸素・フリーラジカルが関与していると考えられる病態や疾患としては、脳虚血、脳浮腫、パーキンソン病のような神経疾患、肺動脈中症、成人呼吸窮迫症候群のような肺疾患、虚血性心疾患（心筋梗塞、不整脈など）、脳動脈硬化のような循環器疾患あるいは消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病のような消化器疾患などがあり枚挙にいとまがない。

【0003】このような状況において当然のことながら、活性酸素・フリーラジカルのスカベンジャーを上記のような病態の治療薬に応用しようとする試みがなされてきている。例えば、脳浮腫に対しては、マイルドなラジカスカベンジャーであるマンニトールが臨床現場で使用されているが、2週間にわたる連続投与が必要とされている。最近、AVS（現在申請中）やBC186（現在第3相臨床試験中）のようなラジカスカベンジャーが開発されてきているが、これらの化合物の対象疾患は脳浮腫のみとされており、ラジカスカベンジャーで脳虚血と対する医薬品は現状では皆無の状態にある。

【0004】一方、当社のリコンビナントが入手可能となり、それを臨床患者に投与してその組織保護作用が検



【0005】（化5中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子。炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基。あるいはベンジル基を意味する。）請求項2記載のラジカスカベンジャーは、請求項1記載のラジカスカベンジャーにおいて、その主成分がR<sub>1</sub>がフェニル、プテリル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。



【0006】（化6中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は炭素原子数1～10のアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。）請求項4記載のラジカスカベンジャーは、請求項3記載のラジカスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化7で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0007】



4 開されつつある。急性期治療薬もその対象疾患の一つであるが、逆に、本疾患に対する治療薬として500mg以下のラジカスカベンジャーは知られていない。また、心臓に対しては抗血栓薬であるリドカインが臨床的に使用されているのみである。

【0005】

【0006】本発明は前記従来技術に鑑みられたものであり、その目的は、ラジカスカベンジャーとして脳浮腫、脳梗塞等に有効な低分子化合物を見出し、さらに活性酸素・フリーラジカルが関与している各種の疾患に有効な低分子化合物を見出すことにある。

【0007】

【0008】本発明を解決するための手段）前記目的を達成するために本発明者らは鋭意研究を進めてきた結果、特定のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理的に許容される塩はラジカスカベンジャーとして脳浮腫及び脳梗塞に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の請求項1に記載のラジカスカベンジャーは、下記化5で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。

【0009】

【化5】

...一般式(1)

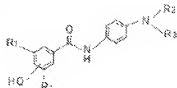
※する。請求項3記載のラジカスカベンジャーは、請求項1記載のラジカスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化6で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0010】

【化6】

...一般式(1)

【化7】



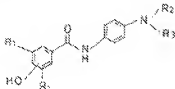
50 【0012】（化7中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は前記化6と同

である。）

請求項5記載のラジカルスカベンジャーは、請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0013】

【化8】



【0014】（上記化8中、Rは低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は低級アルキル基1～11のアルキル基を意味する。）

請求項6記載のラジカルスカベンジャーは、請求項5記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がメチル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。請求項7記載のラジカルスカベンジャーは、請求項3～6の何れかに記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR<sub>2</sub>が1-フェニル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0015】本発明の請求項8に記載の脳梗塞抑制剤は、請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。また、本発明の請求項9に記載の脳浮腫抑制剤は、請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。

【0016】本発明の請求項10記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、前記化6で示されることを特徴とする。また、請求項11記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、前記化7で示されることを特徴とする。請求項12記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、請求項10又は11に記載の化合物において、R<sub>2</sub>が1-フェニル基であることを特徴とする。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。本発明にかかるラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤の主成分となるフェニレンジアミン誘導体を表す前記一般式化5ないし化8において、R<sub>2</sub>に見られる低級アルキル基とは炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、1-tert-ブチル基、n-ペンチル基、1-エチルプロピル

基、イソアミル基、n-ヘキシル基などを挙げることでできる。好ましいはR<sub>2</sub>としては1-フェニル基である。

【0018】R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>はそれぞれ、炭素原子数1～11のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は同一または異なるいてもよい。R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>において、アルキル基及びアルケニル基は直鎖あるいは分岐の何れでもよく、分岐アルケニル基においては各二重結合の立体配置がシス（cis）、トランス（trans）のいずれであってもよい。また、ベンジル基は他の置換基で置換されていてもよい。なお、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がアルキル基の場合はメチル基が好ましい。前記化5ないし化8で示されるフェニレンジアミン誘導体はその大多数が低級アルキル基とされたものない新規な化合物であり、そのラジカルスカベンジャーとしての作用や、脳梗塞抑制作用、脳浮腫抑制作用についてはこれまで全く知られていなかった化合物である。

【0019】なお、特開平6-116143には、前記化8で示される化合物の一部が記載されているが、その作用については血中コレステロール低下作用及びマクロファージ遊走抑制作用であり、その用途についても抗高血圧症及び抗動脈硬化剤が記載されているので、本発明の薬理学的効果、もしくはそれに関連するような作用等については全く開示されていない。よって、化8に示されるフェニレンジアミン誘導体の本発明にかかる薬理学的作用はこれまで全く知られておらず、本発明において初めて明らかにされたものである。本発明は、化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩を主成分とするラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤についてもその範囲に包含するものである。

【0020】また、その他本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体の公知類似化合物として、IR 3,820.654に血小板凝集抑制作用を有するフェニレンジアミン誘導体が、HS 2,870.141に抗凝固、鎮痛作用を有するフェニレンジアミン誘導体が、J. Prakt. Chem. 19(1), 45(1902)に抗腫瘍抗生物質としてのフェニレンジアミン誘導体が、J. Indian Chem. Soc. 34, 528(1957)に局所麻酔作用を有するフェニレンジアミン誘導体が記載されているが、これらについても本発明の薬理学的効果には関連がなく、また構造的に見ても、本発明のフェニレンジアミン誘導体は前記化5で示されるようにベンゼン環上に2つのR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が置換を有することを一つの性格とするものであり、このような化合物は上記には開示されていない。

【0021】本発明にかかるラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤の主成分として好適な前記化5ないし化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩は、ラジカルスカベンジャーとして抗酸化作用及び脂質過酸化抑制作用を有し、

しかも安全性が高い。このため、産物再精製などにより発生するジクロロカルボキソの発熱要因とされている各種の溶剤、例えば、硝酸塩、硫酸塩などの予防・治療剤として有用であり、またその他の産物再精製工程に対しても有用性が期待できる。さらに、本発明の化合物は従来知られているラジカスルベンジャーと異なり、一剤で腐蝕性と臭気抑制にも効果的なものもある。

【0022】本発明で提供される前記化で示される一般式(1)の化合物は、例えば図1又は図2に示す反応式A又はBによって製造することができる。製造方法としては、例えば、「新実験化学辞典」(丸善)や「ペーパー合成」(丸善)に記載されている一般的な製法を用いることができる。まず、図1に示す反応式A中、

R、R'、R''は一般式(1)の定義のとおりである。反応式Aにおいて、一般式(1)で表されるカルボン酸と一般式(1a)で表されるアミンから一般式(1a)で表される本発明に属するアミノ化合物が得られる。本反応においては混合酸無水物を経由する方法、炭酸化合物を経由する方法、縮合剤を用いる方法、カルボニルジイミダゾール類を用いる方法あるいはアジドを用いる方法などの知照のアミド結合形成反応を使用することができる。

【0023】混合酸無水物の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスフィニウムクロリド、オキシラン、クロロ酢酸エチル、クロロ酢酸イソブチル、塩化ジハロゲンなどを加えて、カルボン酸(1)をその対応する酸無水物へと変換した後、アミノ化合物(1a)と反応させる。添加剤としては例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが用いられる。標準としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化するが、通常-15℃から溶液の沸点温度の範囲で行われる。

【0024】有機炭酸化合物の場合には、例えば塩化リン、三塩化リン、塩化チオ炭酸などを用いて、カルボン酸(1)をその対応する酸塩化物へと変換した後、アミノ化合物(1a)と反応させる。添加剤としては例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、あるいは有機酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの塩が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシド、水あるいはそ

れらの混合溶媒などが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化するが、通常-15℃から溶液の沸点温度の範囲で行われる。

【0025】縮合剤を用いる方法では、例えば、N,N'-ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-ジ-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)などのカルボジイミド類や四酸化タマン、四塩化チイ素などの炭化物質が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。本反応は必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)やN-ヒドロキシスチレンイミド(HOSt)などを添加して行っても良い。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化するが、通常-15℃から溶液の沸点温度の範囲で行われる。

【0026】カルボニルジイミダゾール(1b)を用いる方法では、1,1'-カルボニルジイミダゾールを用いてカルボン酸(1)をN-アシル誘導体へ変換し、これとアミン(1a)とを反応させる方法が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化するが、通常-15℃から溶液の沸点温度の範囲で行われる。

【0027】アジド法の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスフィニウムアジドなどを用いてカルボン酸(1)をその対応するアジドへと変換した後、アミン(1a)と反応させる。添加剤としては例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化するが、通常-15℃から溶液の沸点温度の範囲で行われる。

【0028】脱水縮合によるエステル結合形成の場合には、醇酸として醇酸、炭酸などの酸酸、p-トルエンホルム酸などの有機酸、三フッ化ホウ素エーテルなどの脱水剤を用いる方法、無水炭酸マグネシウムやシキレーションなどの乾燥剤を共存させる方法などを

とすることが出来る。また、トリフルオロ酢酸性水溶液や、 $\beta$ -ジノクテロカルボキシアルルギミジン(図6)などの錯合剤を用いることもでき、この際イリジン・オプシメナルミノピリジンなどを解用することが可能である。また、トリフェニルホスフィン等の存在下、ジブタールモノエチルエステルを用いることもできる。溶媒としては無水ベンゼン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ペンゼン、トルエン、キソレン、ジオキサンなどの芳香族化合物、サトヒドリアン、ポリセタンなどのエーテル類、N-メゾジアルホルムアミド、N-メゾメチラセアタイムなどの変動大分子が利用される。反応温度は反応時間に応じて原料の割合に応じて変化させられるが、通常70℃から溶媒の露点温度の影響でそれ以上

【0629】具体的には、例えば錯化剤を用いる方法では、カルボキシ(Ⅰ)をジクロロメタン、*n*-ヘキサン、カルム、アミンなどに溶解し、硫酸銅としての溶液、(Ⅱ) Naの存在または非存在下、HCl、HNO<sub>3</sub>などの錯化剤を加えて錯化し得る。アミン(Ⅰ)を加えられてから塩類の粗結晶で反応を行なうことにより目的を達する。錯化剤無水硫酸の場合、適性化合物としてフェニルホルムサルフィニククロライドなどを用い、添加剤としてトリニチルアルミンを用いてクロロホルムなどの溶媒として、*o*-から末葉の粗結晶で反応を行うことにより目的を達する。

【0030】また、本発明に係る化合物は図2に示す反応式b)によっても得ることができる。反応式b)中、 $R_1$ 、 $R_2$ は一般式(1)の定義の通りである。また、 $R_3$ はフェノール性水素縮合の保護基を食し、反応の反応において問題とならないヘリ、ベンジル基、各種の置換ヘリ基、ベンジルオキシカルボニル基、あるいは第3チオペンチカルボニル基などを用いることができる。反応式b)の第一段階においては、一般式(11a)で表されるカルボン酸と一般式(11)で表されるアミンから、反応式a)において記載された縮合を用いることにより、一般式(11)で表された化合物が得られる。反応式b)の第二段階においては、一般式(11b)で表される化合物を保護基反応に付することにより、一般式(11)で表される化合物が得られる。

【0131】上記脱炭素反応は脱炭素基の種類により化合物の種類の方法が異なることができる。例えば、カルベン基の化合物、遊離炭素基または炭酸基を用いる方法が用いられる。具体的には、例えば脱炭素元素が酸素、硫黄またはフッ素原子—酸素を用い、エタノール等の溶媒中で遊離カルベン基の炭素基の炭素と反応を行なうことにより目的を達する。上記反応式で用いられる一般式(1)：(1-a)、(1-b)で表される原料化合物は、遊離炭素原子可能であるかまたは炭素の方法にて合成可能である。例として一般式(1)で表される原料化合物は図3に示す反応式(2)のようにして合成することができる。なお、反応式(1)、(1-a)、(1-b)一般式(1)の炭素の位置を、反応式(2)においては一、二、三、

(iv) で表される化合物を順次アルキル化し、さらにニトロ基を導入することにより一般式(11)で表される目的化合物が得られる。

【(3) (3)】反応における「親核剤および二硫化炭素」は、アルキル化反応では、 $\alpha$ -ロケチン化合物 (91a) 及び 91b のような化合物と、と反応させることにし、化合物 (91a) と (91b) を合成することができる。反応は室温の条件下で行うことができ、ナトリウムジメチル、トリエチルアミン、ホスゲン・トリウム、水酸化トリウム、硫酸・トリウム、炭化バリウム、酸に溶かすことが用いられる。また、他の有機カウチカルを知らせることもできる。油酸とオレフィン類は例え、メタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール系、ヘキサン、トランス-キシレン、ヒシジンなどの芳香族類、ジエチル-エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、R、R' モデルナール、R、R' ジメチルホルドシドなどのフルボキシド類、アセトンなどのケトン類が使用される。反応温度、反応時間等は使用する原料の種類に応じて定まればよいが、通常は 0℃ から 60℃ の範囲で適度に行われる。

【10033】反応式Cの二段脱炭の化合物(VI)のニトロ基の置換反応は、公知の反応を用いることができ、例えばパラニトロ、ベンケチル一置換、または金属元素錯体化合物を用いた還元などの条件を用いることができる。パラニトロの場合には、剛性化剤、チオホルム、ナリウム、あるいはその他の金属を用い、触媒としては固体パラモニアを用いてプロトン源としてエタノール、エタノール、ヒブタンールなどを添加して反応を行う。同時に、反応温度は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常7～8℃から希酸の適当濃度の範囲で行われる。ベンケチル一置換の場合は、通常21℃以上例えばメチルアミン、エチルアミンまたはホレンジアミンを用いて、7～8℃から希酸の適当濃度の範囲で行われる。このように目的を達する。食料系金属錯体化合物を用いた反応では、水素化オウチナトリウムを用い、溶媒として水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどを加え、触媒として10%パラジウム/カーボン、ラングニッケル錯体、白金、クロロニウム、トリフェルルオスフィン、ニッケル(II)の存在下で反応を行う。反応時間、反応温度は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常7℃から希酸の適当濃度の範囲で行われる。

【0134】具体的に例えれば、融収であるプロポリス（トリフェニルボスフィン）ニッケル（Ⅱ）をエタノールなどに溶解し、水素化ホウ素トリウムを炭化水素化合物（溶媒）を加え、ひたすら溶媒の還流加熱の熱源で反応を進行とにより目的を達する。なお、上記反応式において用いられている原料化合物は、商業上入手可能であるが、あるいは公知の方法を用いて容易に合成することもできる。本報明から一過して、以下で示される。





験により、不相互作用した被験薬物が血流調節門を通過しうるかどうかの判断もできる。

【0044】＜方法＞本実験には3-位置換のCrj Fischer 344雄性マウスを使用した。被験薬物は、溶解可能なものはすべて生理食塩水に溶解し静脈内投与及び腹腔内投与した。溶解できないものはTween-80を含む生理食塩水に懸濁し、腹腔内投与した。また、0.5%のTween-80を含む生理食塩水に溶解したものを静脈内投与に用いた。腹腔内投与は再灌流の2分前、また静脈内投与は再灌流と同時に投与した。なお、対照には麻酔のみを投与した。手術はKorzan氏の方法（脳卒中、第8巻、18ページ、1986年）に準じて中大脳動脈(MCA)閉塞モデルを作成した。すなわち、ラットをhalothaneにて吸入麻酔で導入して、Midlineに麻酔を維持し、背位に固定した。頭部正中切開して右頸動脈分岐点を中心に総頸動脈および外頸動脈を同側付合組織より剥離し、船糸にて結紮した。さらに内頸動脈起始部に船糸をかけ、脳栓挿入後の経路、固定に備えた。ついで総頸動脈を切開し、同部より4.0の外科用ナイロン糸を微細用鉗子で捉え、さらに内頸動脈の管腔を内頸動脈に向けて挿入し、脳栓のナイロン糸近位部を前述の船糸で内頸動脈に結紮・固定した。またすべての麻酔による体温低下を防ぐため、手術の際、小動物体温調節装置にて体温を保持した。

【0045】以上の操作より、2時間脳灌流を施し、脳栓を抜き去ることにより再灌流した。再灌流した2時間後に脳を抽出後、Islandsのレベルから後方2mm毎の脳状新切片を4切片作成し、これを2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) 液に浸け37℃で10分間インキュベートした。染色した脳切片をリン酸緩衝化0.9%ホルマリン液に1-2日間浸けた後、切片を安体温度調整機(7H10 (UK:RPA))下写機に送り、各脳断片ごとにPolaron (PLATE 5000, LAMAX)で吸収量の面積を測定した。

【0046】＜判定基準＞被験薬物の効果は、4切片のTTCによって染色されなかった脳断片の総面積を脳断片の面積に用いた。おのの抑制率(%)で表した。有意差検定はStudent t testで行った。

各抑制率(%) =  $1 - (\text{被験薬物群の面積} / \text{対照群の面積}) \times 100$

【0047】脳灌流装置の制作

＜意義＞In vivoでの脳灌流抑制効果を確認する。本装置により、手術投与した被験薬物が血流調節門を通過しうるかどうかの判断もできる。

【0048】＜方法＞3-位置換のFischer rat (日本サールスリバー)を用いた。脳灌流装置モデルは小泉氏の方法（脳卒中、第8巻、18ページ、1986年）にしたがって作成した。すなわち、動物をハロタン麻酔下で背位に固定し、頭部正中切開して切開して遊走神経の保存に注意し、右遊走神経と頸動脈分岐点まで分離した。頸動脈分岐点を中心に、外頸動脈および内頸動脈を

同側結合組織より剥離し、総頸動脈および外頸動脈を船糸にて結紮し、さらに、内頸動脈起始部に船糸をかけ脳栓挿入後の結紮、固定に備えた。次に、総頸動脈を切開し、同部より頸動脈を内頸動脈に向けて約15-16mm挿入し、前述の操作で内頸動脈に結紮、固定した。以上の操作により、頸動脈の先端は脳分岐点を超えて、前大脳動脈内に約1-2mm入り、実験中の脳部でMCA入り口を開塞した。再灌流はMCA起始部を開塞した頸動脈を一定時間閉塞後、ハロタン麻酔下で抜き去ることにより行なった。但し、このモデルでの血流の再開は、右総頸動脈が結紮されているため、左内頸動脈および粗骨・脳底動脈より前・後大脳動脈を介して行なわれるものと考えられている。本実験では2時間脳灌流2時間再灌流を行なった。

【0049】なお、脳栓糸の作製は以下の通り行なった。全長16mmの4.0外科用ナイロン糸の先端をアルコールランプにかけとして約70.2-0.3mmの線を作り、それより近位側に向かって約5mmの範囲を糸の太さを目安として歯科用印像紙でコーティングし、これを脳栓糸とした。脳水分含有量は脳乾重比で測定した。すなわち、凍血あるいは凍血再灌流を施した脳物を凍結し、細を抽出した後、小瓶を脱いた前脳を左右半球に分けて、右半球を凍血用、左半球を再灌流用としてそれぞれ速やかに重量を測定し、これを乾燥重とした。さらに、110℃で24時間乾燥させ、再び重量を測定し、これを乾燥重とした。これら凍重および乾燥重より以下の式を用いて脳水分含有量を測定した。

脳水分含有量(%) =  $(\text{凍重} - \text{乾燥重}) / \text{凍重} \times 100$

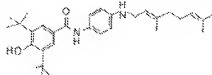
被験薬物は0.05% Tween-80、生理食塩水に懸濁し、再灌流20分前に5ml/kgを静脈内投与した。また対照には蒸餾のみを同様投与した。

【0050】＜判定基準＞得られた結果は、平均値±標準偏差で表し、有意差検定はunpaired t検定法あるいはWelch's t検定法で比較検定し、危険率5%未満(P<0.05)を有意差とみなした。また抑制率は式で表した。

抑制率(%) =  $(\text{対照群の脳水分含有量} - \text{薬物群の脳水分含有量}) / (\text{対照群の脳水分含有量} - \text{2時間脳灌流時の脳水分含有量}) \times 100$

【0051】＜実験例1＞

【化1】



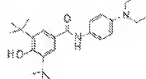
【0052】＜実験例2＞

【化10】

(9)

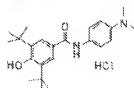
特開平9-157236

16

\* 【0056】 【実施例6】  
【化14】

【0057】 【実施例7】

10 【化15】



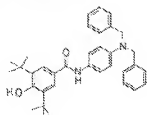
【0058】

【表1】

20

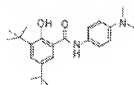
【0053】 【実施例3】

【化11】



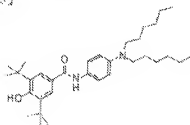
【0054】 【実施例4】

【化12】



【0055】 【実施例5】

【化13】



30

\*

	脂肪過酸化抑制率	脳線溶細胞率	脳脊髄細胞率
実施例1	53.0 <sup>1)</sup>	25.4 <sup>2)</sup>	
実施例2	64.6	2.5 <sup>3)</sup>	
実施例3	21.4	32.9 <sup>4)</sup>	
実施例4	28.6	31.2 <sup>5)</sup>	16.1 <sup>6)</sup>
実施例5	37.2	13.8 <sup>7)</sup>	4.2 <sup>8)</sup>
実施例6	19.7	6.8 <sup>9)</sup>	
実施例7	41.1	21.9 <sup>10)</sup>	38.7 <sup>11)</sup>

1)投与量は 50mg/kg

2)投与量は100mg/kg

3)投与量は 20mg/kg

4)投与量は 10mg/kg

【0059】上記表1より明らかなように、本発明にかかる 酸化抑制作用を有し、ラジカルスカベンジャーとして有 用であることが示唆された。また、脳線細胞抑制作用及び

既知の阻害作用を有する化合物も確認された。このようにシリカスルホン酸ベンジヤとして、一割で腐蝕性。腐蝕性には有用な化合物はきわめてまれである。

#### 【0060】

【実施例1】以下に、前記実施例1～7のフェニレンジアミン誘導体の製造方法を示す。

#### 【0061】実施例1

4-ニトロアニリン2.00g、炭酸ナトリウム4.00g、アセトニトリウム3.24gをアセトン70ml中で20時間撹拌還流した。反応液を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製した。得られた化合物0.52g。水酸化ナトリウム0.21g、ジクロロビス（トリメチルホスフィン）エーテル（11）0.26gをエタノール・イソプロパノール混合溶媒40ml中で18時間撹拌還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を蒸留瓶で水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して得られた残さを無水塩化メチレン25mlに溶解し、3,5-ジメチルアミン2mlおよび1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-ヒドロキシベンゾイルミド塩酸塩0.40gを加え、室温で18時間撹拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）で精製することにより、標題化合物0.53gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(s, 3H, s), 1.18(t, 3H, s), 1.53(t, 3H, s), 1.71(s, 3H, s), 2.05(t, 2H, s), 2.42(t, 2H, s), 3.71(t, 2H, d, J=6.4Hz), 5.19(t, 2H, s), 5.39(t, 2H, s), 5.56(t, 2H, s), 6.62(s, 2H, d, J=8.8Hz), 7.49(t, 2H, d, J=8.8Hz), 7.52(t, 1H, m), 7.65(t, 1H, m), 7.66(t, 2H, s)。

#### 【0062】実施例2

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてベンジルブロマイド1.72ml、3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸0.55gを用いてベンジル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.22gを得た。

mp 175.2-178.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41(t, 3H, s), 4.25(t, 2H, d, J=5.9Hz), 6.07, 6.10(t, 2H, s), 6.55(t, 2H, d, J=8.8Hz), 7.30, 7.37(t, 2H, s), 7.61(t, 2H, s), 9.61(s, 1H, s)。

#### 【0063】実施例3

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてベンジルブロマイド4.65g、3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸0.40gを用いてベンジル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.40gを得た。

mp 237.8-239.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.41(t, 3H, s), 4.47(t, 2H, s), 6.6

6.7(t, 1H, s), 7.37-7.37(t, 2H, s), 7.60(t, 2H, s), 9.69(s, 1H, s)。

#### 【0064】実施例4

3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸1.50gを、テトラヒドロフラン250mlに溶解し、氷冷下でヒドロキシベンズトリゾール1.06g、ジクロロヘキシルカルボジイミド1.28gを加えた。30分撹拌後、H<sub>2</sub>フェニレンジアミン1.4フェニレンジアミン0.82gを加え室温で15時間撹拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、得られた固体を合晶（n-ヘキサン：酢酸エチル）をすることにより、標題化合物1.20gを得た。

mp 167.2-163.3 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34(t, 3H, s), 2.95(t, 2H, s), 6.75(t, 2H, d, J=9.3Hz), 7.29(t, 2H, d, J=1.0Hz), 7.57(t, 2H, d, J=9.3Hz), 7.49(t, 2H, d, J=1.9Hz), 7.74(t, 2H, s)。

#### 【0065】実施例5

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてn-ヘキシルアイソダイド6.14g、3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸0.62gを用いてアルキル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.19gを得た。

mp 152.9-163.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90(t, 3H, s), 1.31(t, 2H, br, s), 1.48(t, 3H, s), 1.56(t, 2H, br, s), 3.22-3.26(t, 2H, m), 5.55(t, 2H, s), 6.63(t, 2H, d, J=8.8Hz), 7.49(t, 2H, s), 7.47(t, 1H, s), 7.66(t, 2H, s)。

#### 【0066】実施例6

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてエチルアイソダイド4.52g、3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸1.59gを用いてアルキル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.89gを得た。

mp 184.0-187.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16(t, 3H, s), 1.48(t, 3H, s), 3.74(t, 2H, s), 5.56(t, 2H, s), 6.69(t, 2H, d, J=9.3Hz), 7.42(t, 2H, s), 7.49(t, 1H, br, s), 7.67(t, 2H, s)。

#### 【0067】実施例7

3,5-ジメチルアミノヒドロキシベンゾイルカルボン酸2.50gを、ジクロロメタン25ml、トリエチルアミン2.00gを加えた。30分撹拌後、H<sub>2</sub>フェニレンジアミン1.4フェニレンジアミン1.36gを加え、室温で15時間撹拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をエチルエーテルに溶解し、18炭酸エーテル溶液15mlを加えた。10分撹拌後で撹拌した後、析

出した結晶を濾取し、乾燥化合物 3.0mgを得た。

mp 219.5℃(dec.)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.43(1H, s), 3.06(6H, s), 7.26-7.55(1H, br), 7.64(2H, s), 7.70-7.85(1H, br), 10.11(H, br)

【例 3】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、優れたランカス・カベンジャー作用を有し、腫瘍増、抗浮腫に有効であ

る。

【図面の簡単な説明】

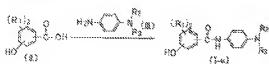
【図 1】本発明にかかる化合物の製造行程を示す説明図である。

【図 2】本発明にかかる化合物の製造行程を示す説明図である。

【図 3】本発明にかかる化合物の原料の製造行程を示す説明図である。

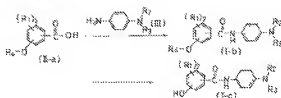
【例 1】

反応式 A



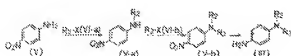
【例 2】

反応式 B



【図 3】

反応式 C



フロントページの続き

(51)Int. Cl.

A 61 K 31/165

識別記号

A C L

序内識別番号

A E D

P I

A 61 K 31/165

技術表示箇所

A C L

A E D

(72)発明者 藤田 竜平

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社  
社資生堂内

(72)発明者 大竹 謙也

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社  
社資生堂内